

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



⑯ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenl gungsschrift**
⑩ **DE 42 43 279 A 1**

⑳ Akt nzeichen: P 42 43 279.0
㉑ Anmeldetag: 21. 12. 92
㉒ Offenlegungstag: 23. 6. 94

⑤① Int. Cl.⁵:
C 07 D 209/12 ✓ 102

C 07 D 405/06
C 07 D 207/30
C 07 D 307/34
C 07 D 333/04
C 07 F 9/32
C 07 F 9/553
C 07 C 69/22
C 07 C 33/05
C 07 F 9/645
A 61 K 31/505
A 61 K 31/66

DE 42 43 279 A 1

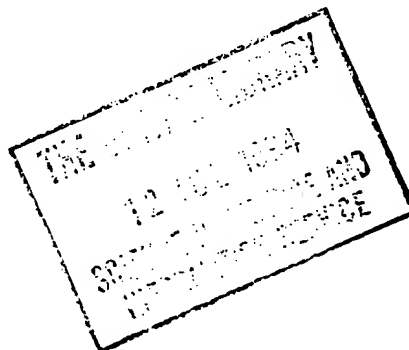
// (C07D 405/06,209:12,309:10) C07D 231/10,233/54,C07F 9/6515,9/6527,C07D 249/04,261/06,471/04,235/04,307/78,
239/24, 237/06,217/00,487/04,215/02,495/04,498/04

⑦① Anm lder:
Bay r AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Angerbauer, Rolf, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Fey,
Peter, Dr., 42111 Wuppertal, DE; Hübsch, Walter,
Dr., 42113 Wuppertal, DE; Philipps, Thomas, Dr.,
51065 Köln, DE; Bischoff, Hilmar, Dr., 42113
Wuppertal, DE; Krause, Hans-Peter, Dr., 58332
Schwelm, DE; Petersen von Gehr, Jörg, Dr., 44795
Bochum, DE; Schmidt, Delf, Dr., 42113 Wuppertal,
DE

⑤④ Substituierte Triole

⑤⑦ Substituierte Triole werden hergestellt, indem man ent-
spr chend substituierte Carbonester reduziert. Die substitu-
ierten Triole können als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwen-
det werden.



DE 42 43 279 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft substituierte Triole, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Es ist bekannt, daß aus Pilzkulturen isolierte Lacton-Derivate Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) sind [Mevinolin, EP 22 478; US-4 231 938].

Außerdem ist bekannt, daß Pyridin-substituierte Dihydroxyheptensäuren Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase sind [EP 325 130; EP 307 342; EP 306 929].

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Triole der allgemeinen Formel (I)

D—R (I)

in welcher

D für einen hetero- oder carbocyclischen Rest der Formel

15

20

25

30

35

40

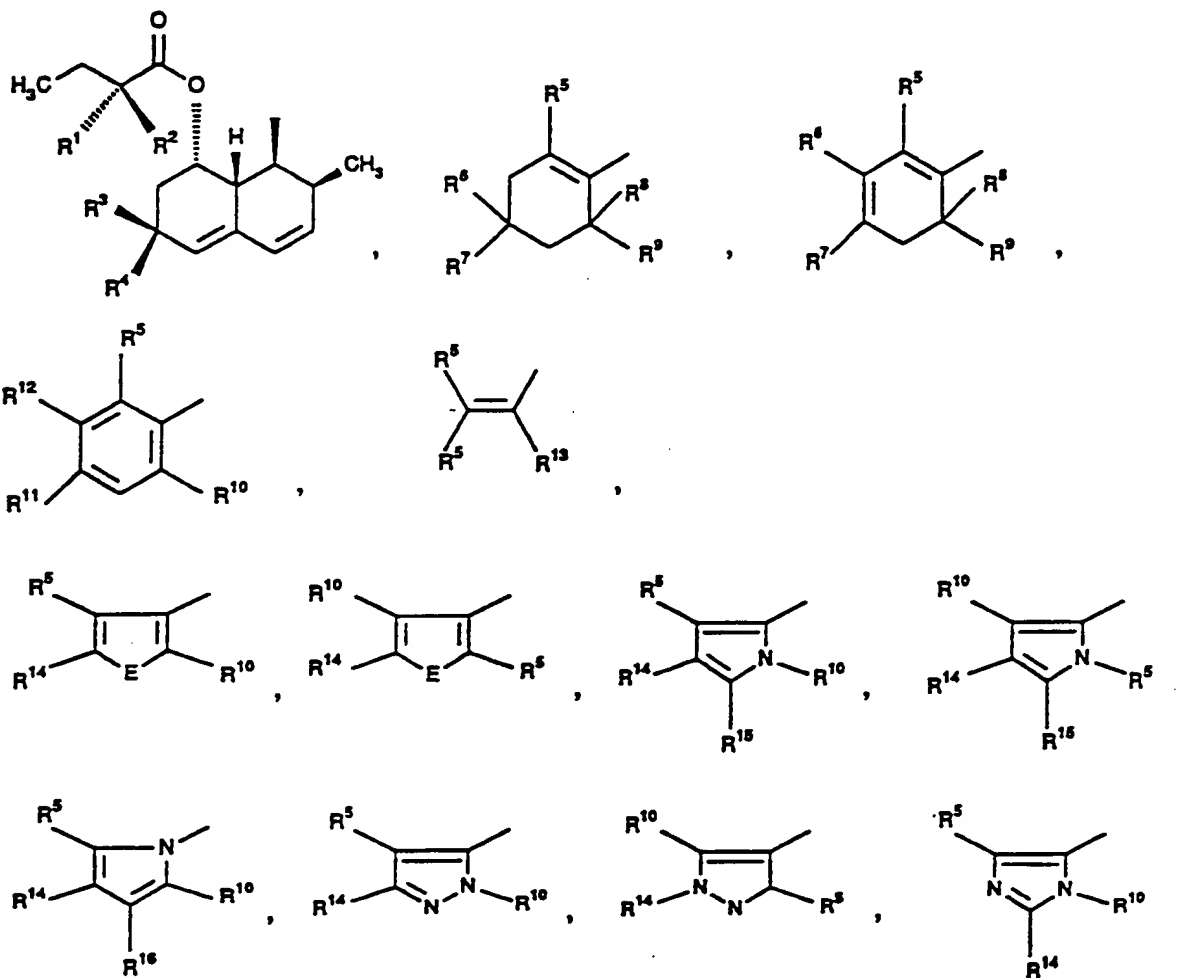
45

50

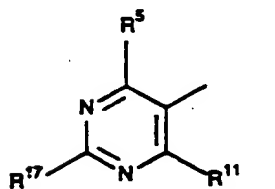
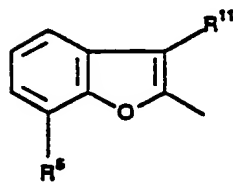
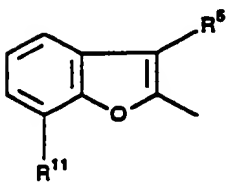
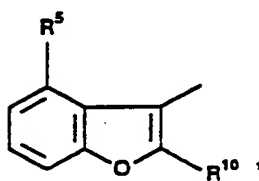
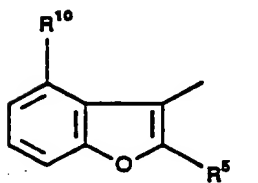
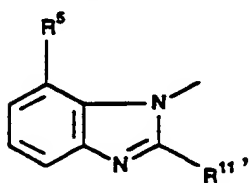
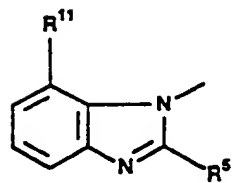
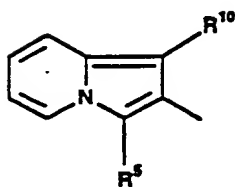
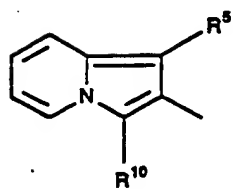
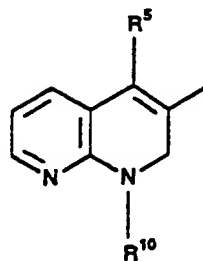
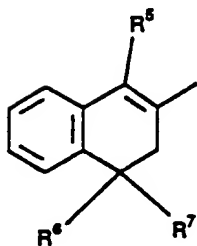
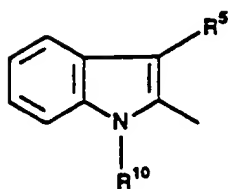
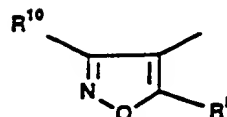
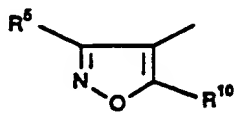
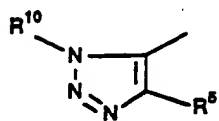
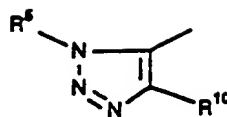
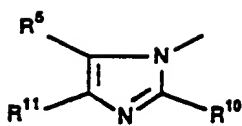
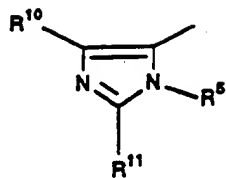
55

60

65



3



10

15

20

25

30

35

40

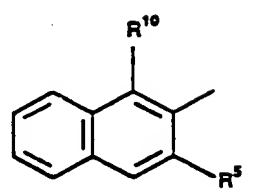
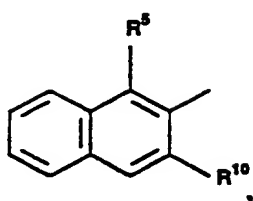
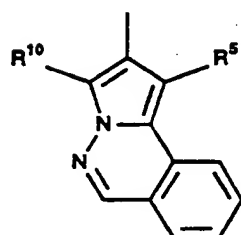
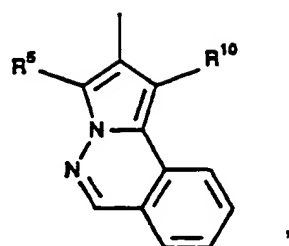
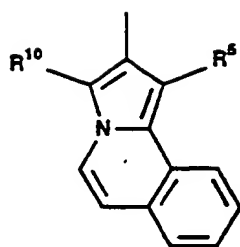
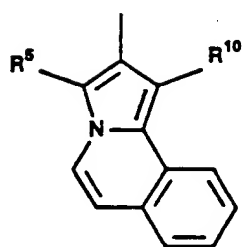
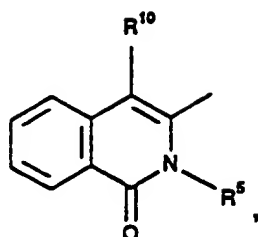
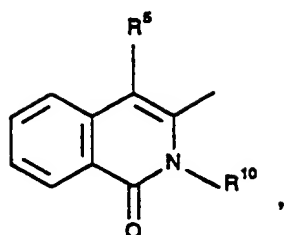
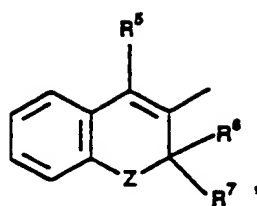
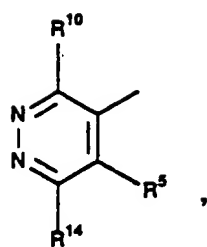
45

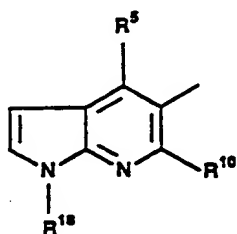
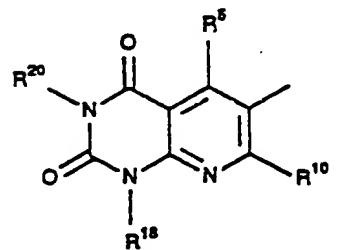
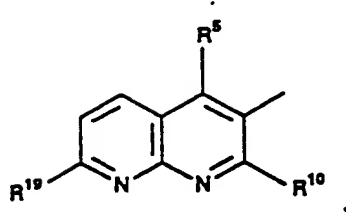
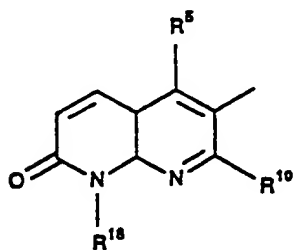
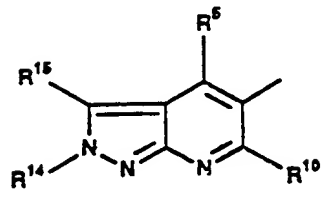
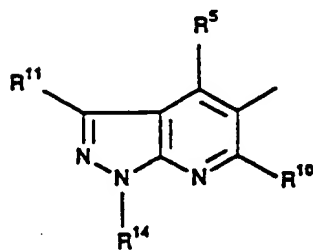
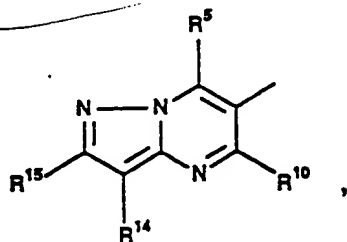
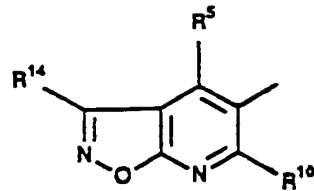
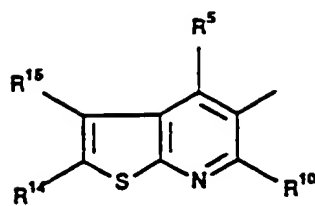
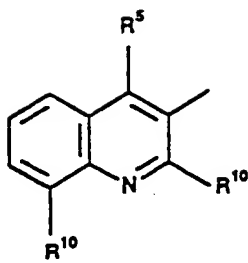
50

55

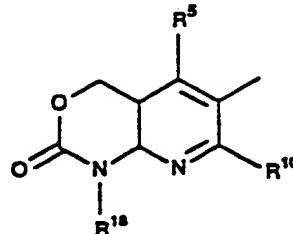
60

65





oder



worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten oder R^4 Hydroxy bedeutet,

R^5 Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

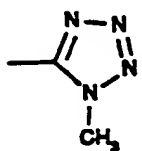
R^6 , R^7 , R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder jeweils R^6 und R^7 und/oder R^8 und R^9 jeweils gemeinsam einen gesättigten oder partiell ungesättigten Carbocyclus mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden

R^{10} Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{11} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist oder Wasserstoff bedeutet,

R^{12} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Benzyloxy substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



bedeutet,

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

Phenyl oder Benzyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^{16} die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} hat und mit diesen gleich oder verschieden ist, oder Pyridyl oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{NH}-\text{L}$ bedeutet, worin

L Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R^{17} ebenfalls die oben angegebene Bedeutungen von R^{14} und R^{15} hat und mit diesen gleich oder verschieden ist, oder einen Rest der Formel $-\text{NMM}'$ bedeutet, worin

M und M' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, Alkynyl oder Alkyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres gegebenenfalls durch Cyano oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Benzoyl oder die Gruppe $-\text{NMM}'$ bedeutet, worin

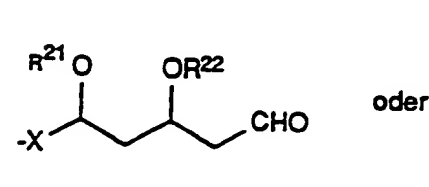
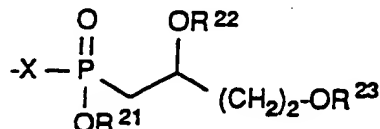
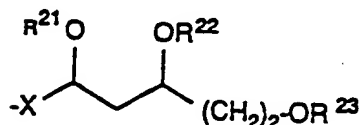
M und M' die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{20} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder eine Gruppe der Formel $-\text{N}-\text{R}^{10'}$ bedeutet,

Z ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder die $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet und

R für einen Rest der Formel



steht,

worin

X die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ bedeutet,

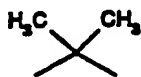
R^{21} , R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und eine Hydroxyschutzgruppe, Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{R}^{24}$ oder $-\text{CO}_2-\text{R}^{25}$ bedeuten,

worin

R^{24} und R^{25} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

oder

R^{21} und R^{22} gemeinsam einen Rest der Formel



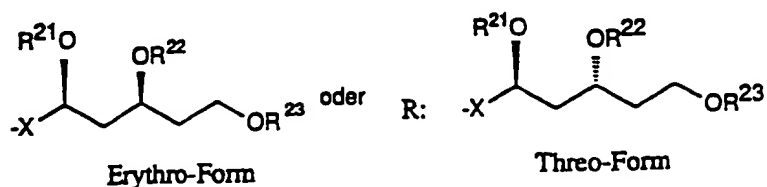
bilden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der Chinolymethoxyphenylessigsäureamide können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben jeweils in Abhängigkeit der unter R aufgeführten Seitenketten, 1 oder 2 asymmetrische Kohlenstoffatome, an denen die Reste $-\text{OR}^{21}$ und $-\text{OR}^{22}$ gebunden sind. Sie können daher in verschiedenen stereochemischen Formen existieren.

Die Erfindung betrifft sowohl die einzelnen Isomeren als auch deren Mischungen. So können die erfindungs-

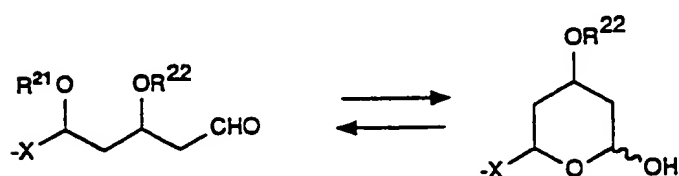
gemäß Stoffe je nach der relativen Stellung der Reste $-OR^{21}/-OR^{22}$ in der Erythro-Konfiguration oder in der Threo-Konfiguration vorliegen. Dies kann beispielhaft erläutert werden:



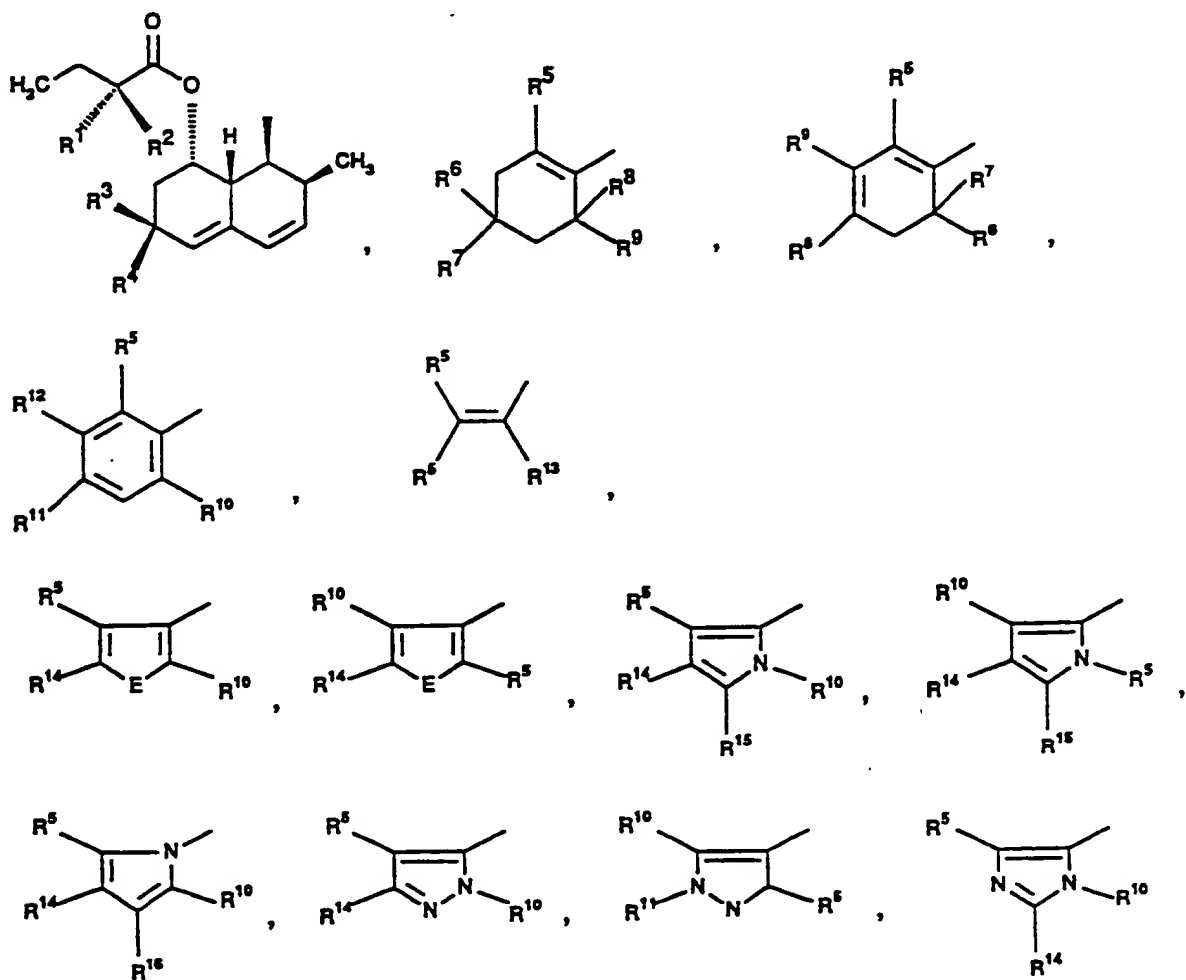
Sowohl von den Stoffen in Threo- als auch in Erythro-Konfiguration existieren wiederum jeweils zwei Enantiomere.

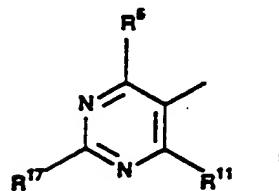
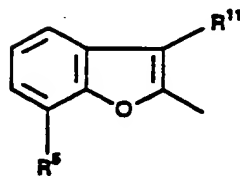
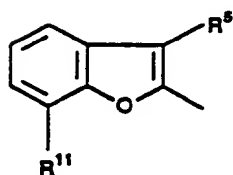
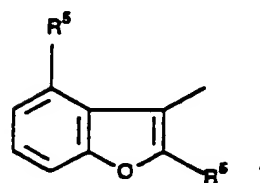
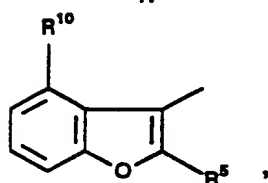
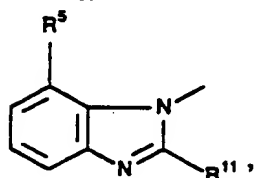
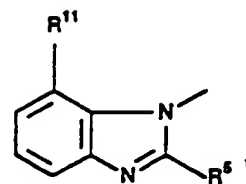
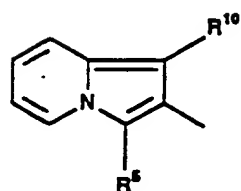
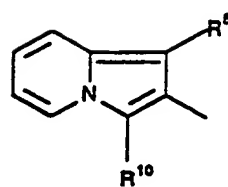
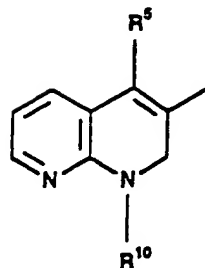
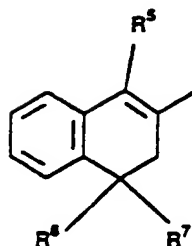
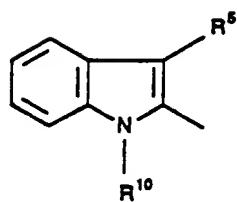
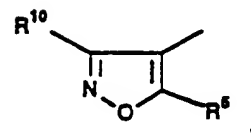
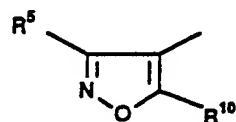
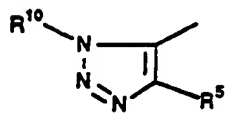
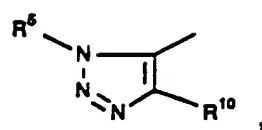
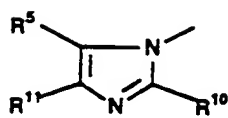
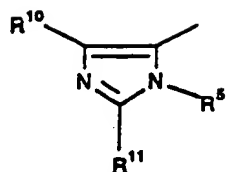
Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Stoffe aufgrund der Doppelbindung ($X = -CH=CH-$) in E-Konfiguration oder der Z-Konfiguration vorliegen. Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, die E-konfiguriert sind.

Außerdem stehen die Aldehyde jeweils im Gleichgewicht mit den entsprechenden Pyranen



Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in welcher D für einen hetero- oder carbocyclischen Rest der Formel



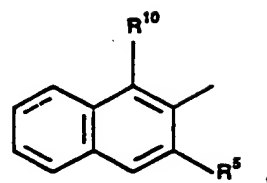
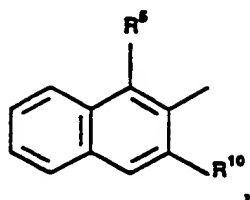
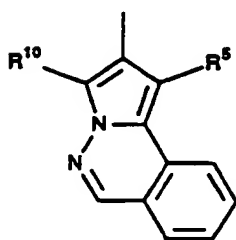
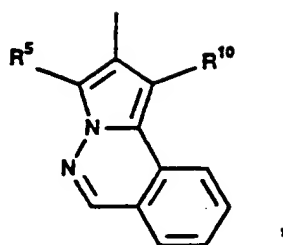
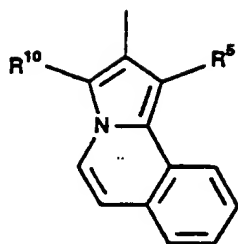
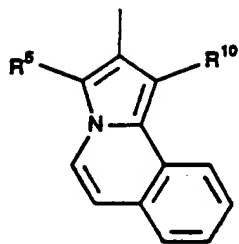
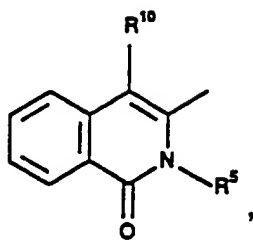
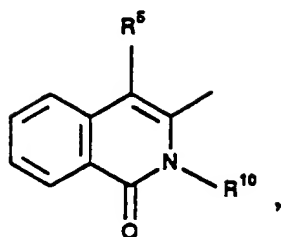
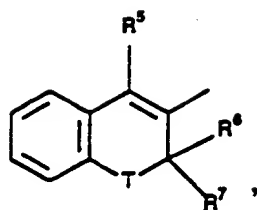
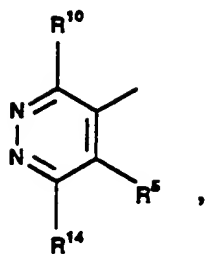
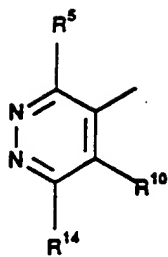


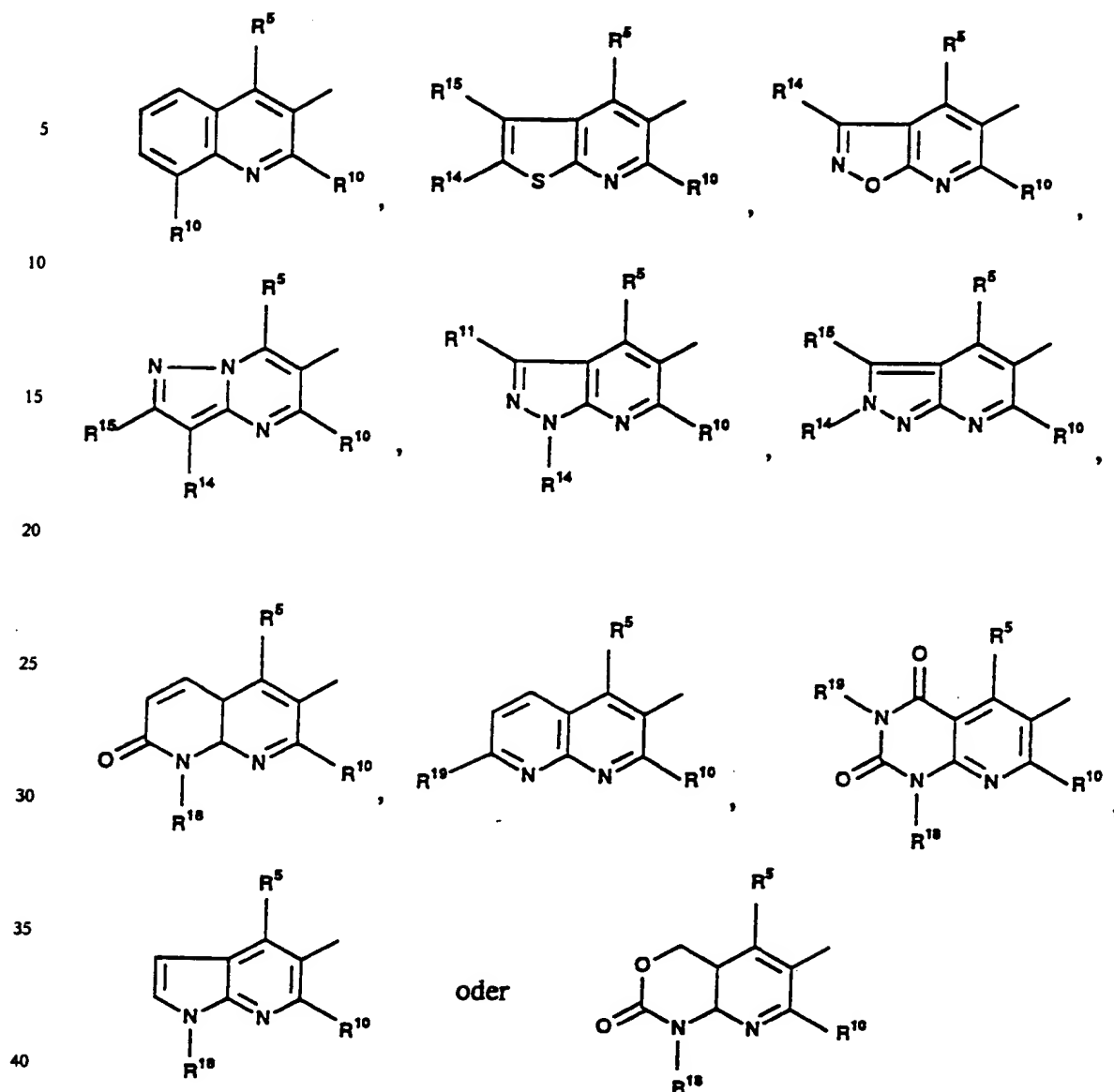
50

55

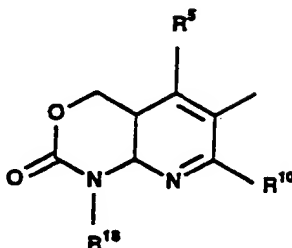
60

65





oder



worin

45 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder R^4 Hydroxy bedeutet,

R^5 Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluor-methyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

50 R^6 , R^7 , R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten,

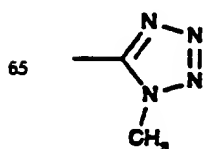
der jeweils R^6 und R^7 und/oder R^8 und R^9 gemeinsam einen Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und/oder R^8 und R^9 gemeinsam eine Cyclopentenyl- oder Cyclohexenylring bilden,

R^{10} Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

55 R^{11} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist oder Wasserstoff bedeutet,

R^{12} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Benzoyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Methyl substituiert sein kann,

60 R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



bedeutet,

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

Phenyl oder Benzyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^{16} die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} hat und mit diesen gleich oder verschieden ist, oder Pyridyl oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{NH}-\text{L}$ bedeutet,

worin

L Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist,

R^{17} ebenfalls die oben angegebenen Bedeutungen von R^{14} und R^{15} hat und mit diesen gleich oder verschieden ist oder einen Rest der Formel $-\text{NMM}'$ bedeutet,

worin

M und M' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, Alkynyl oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres durch Cyano oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzoyl oder die Gruppe $-\text{NMM}'$ bedeutet,

worin

M und M' die oben angegebene Bedeutung haben,

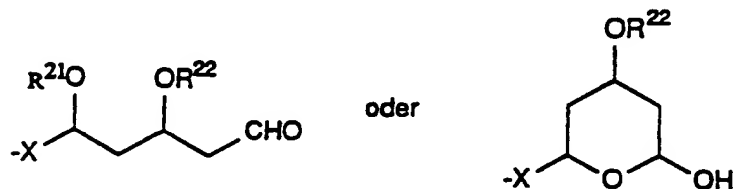
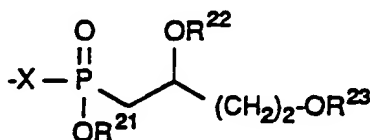
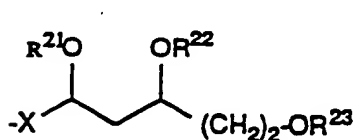
R^{20} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder eine Gruppe der Formel $-\text{NR}^{10'}$ bedeutet,

Z ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder die $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet

und

R für einen Rest der Formel



steht,

worin

X die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ bedeutet,

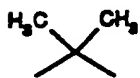
R^{21} , R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und eine Hydroxyschutzgruppe, Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{R}^{24}$ oder $-\text{CO}_2-\text{R}^{25}$ bedeuten,

worin

R^{24} und R^{25} gleich oder verschieden sind, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

oder

R^{21} und R^{22} gemeinsam einen Rest der Formel

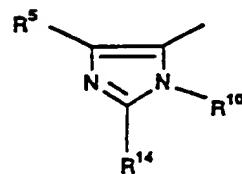
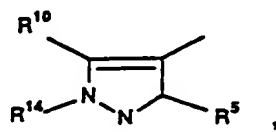
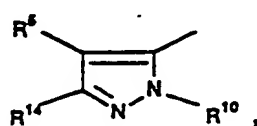
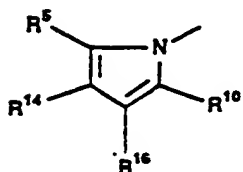
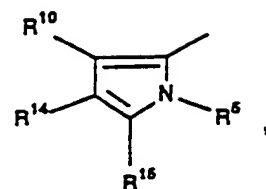
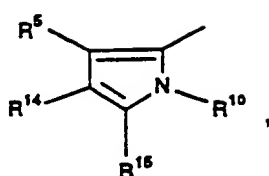
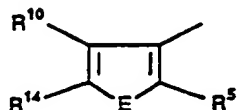
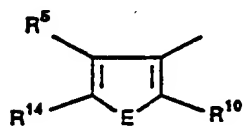
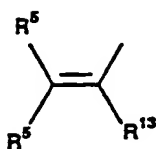
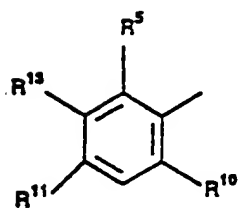
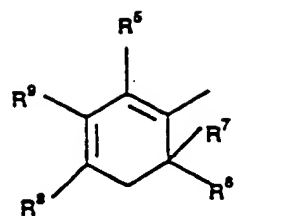
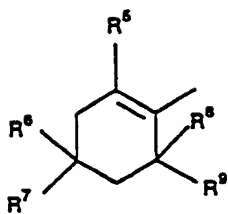
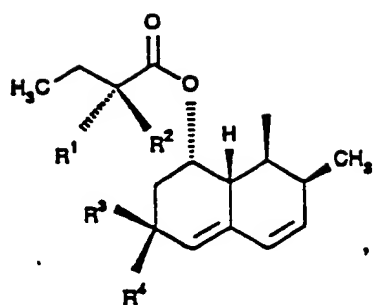


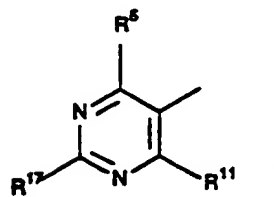
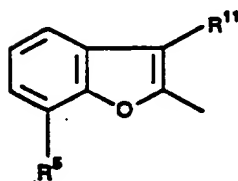
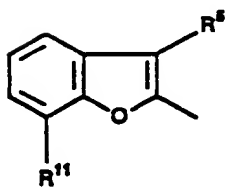
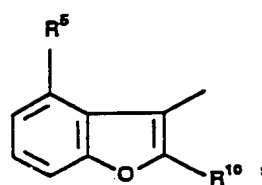
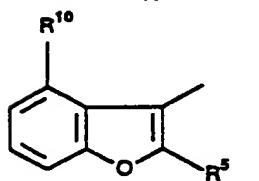
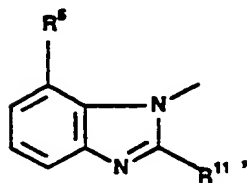
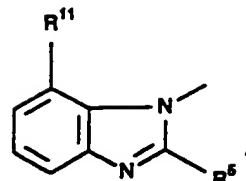
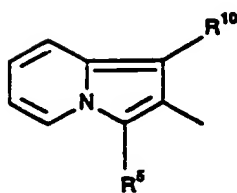
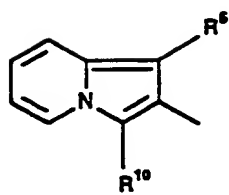
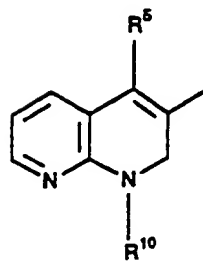
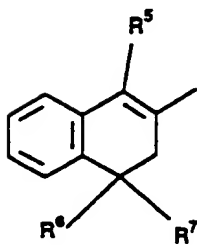
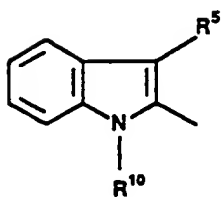
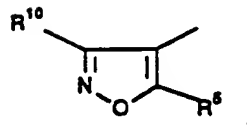
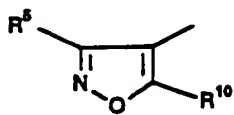
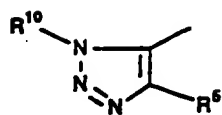
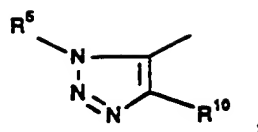
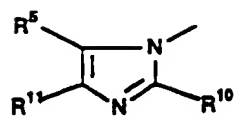
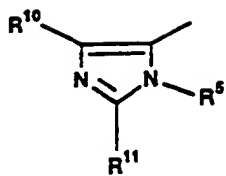
bilden

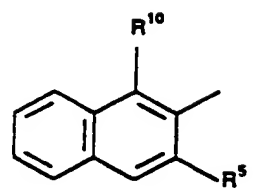
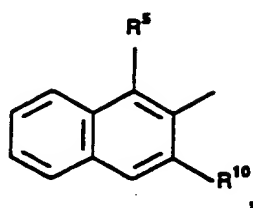
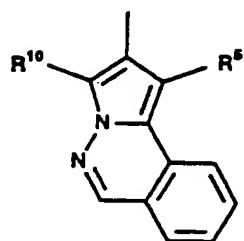
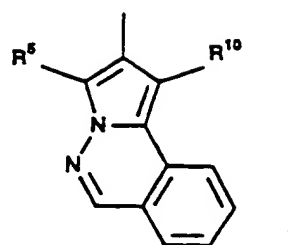
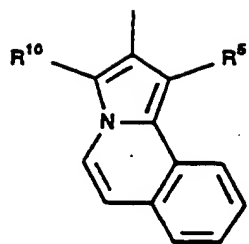
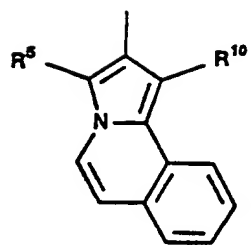
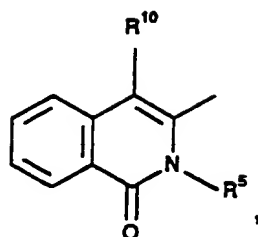
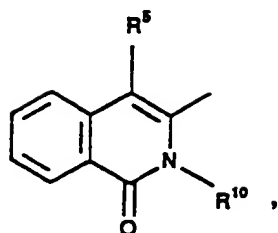
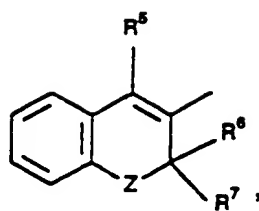
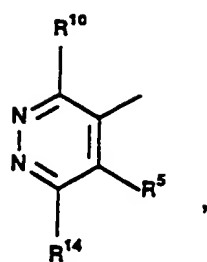
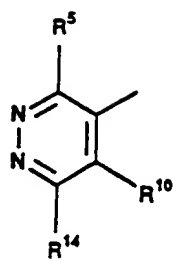
und deren Salze.

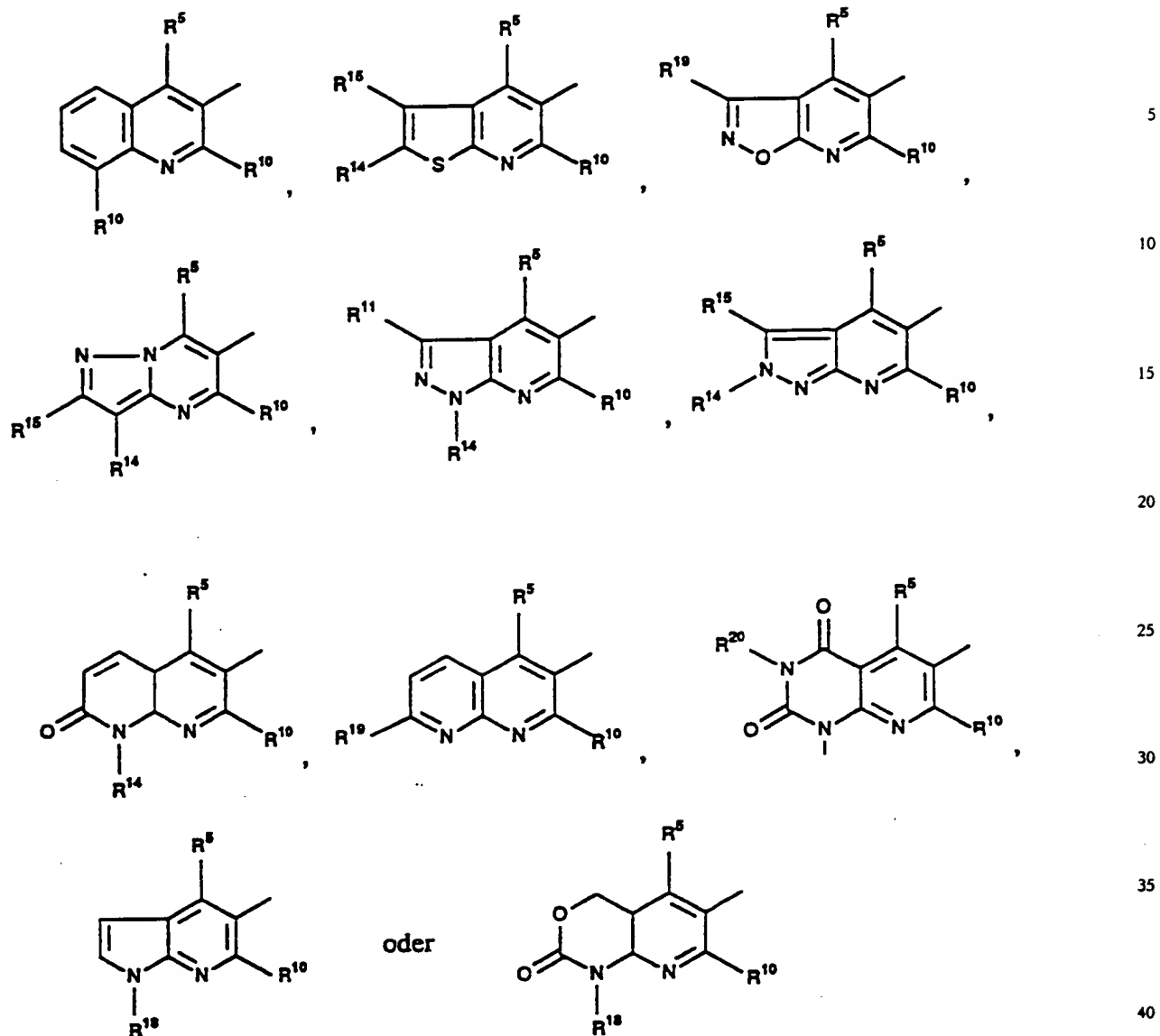
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

D für einen hetero- oder carbocyclischen Rest der Formel

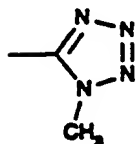








worin
 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder
 R^4 Hydroxy bedeutet,
 R^5 Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes
 Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 R^6 , R^7 , R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeuten, oder
 jeweils R^6 und R^7 , R^8 und R^9 gemeinsam eine Cyclopropyl oder Cyclopentylring bilden,
 R^{10} Cyclopropyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R^{11} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist oder Wasserstoff
 bedeutet,
 R^{12} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das
 gegebenenfalls durch Benzoyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor substituiert sein kann,
 R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
 oder einen Rest der Formel



bedeutet,
 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

Phenyl oder Benzyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind
R¹⁶ die oben angegebenen Bedeutungen von R¹⁴ und R¹⁵ hat und mit diesen gleich oder verschieden ist oder
Pyridyl oder einen Rest der Formel —CO—NH—L bedeutet,

worin

L Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

R¹⁷ ebenfalls die oben angegebenen Bedeutungen von R¹⁴ und R¹⁵ hat und mit diesen gleich oder verschieden ist, oder einen Rest der Formel — NMM' bedeutet,

worin

M und M' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Benzyl bedeuten,

R¹⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkanyl, Alkyl oder Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres gegebenenfalls durch Cyano oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor oder Methyl substituiert ist.

R¹⁹ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzoyl oder die Gruppe —NMM' bedeutet

worin

M und M' die oben angegebene Bedeutung haben,

R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

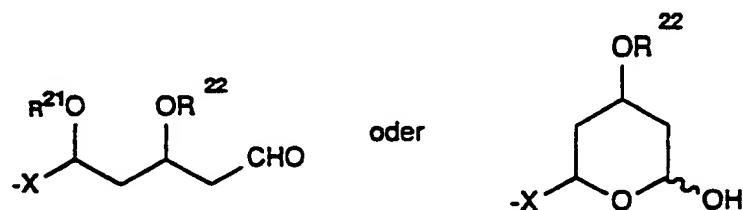
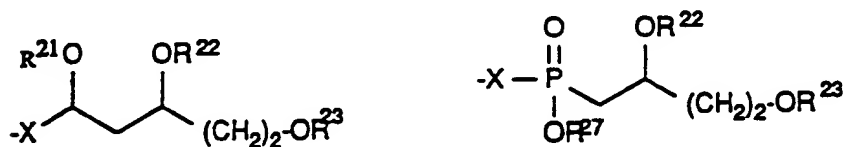
E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder eine Gruppe der Formel $-NR^{10'}$ bedeutet,

working

7 ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder die $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet

und

R für einen Rest der Formel



steht,

world

X die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet,

R^{21} , R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CO-R^{24}$ bedeuten,

worin

R²⁴ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und deren Salze.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

D-T (II)

in welcher

D die oben angegebene Bedeutung hat

und

T für einen Rest der Formel



worin

A, B, R^{21} und R^{22} die oben angegebene Bedeutung haben und

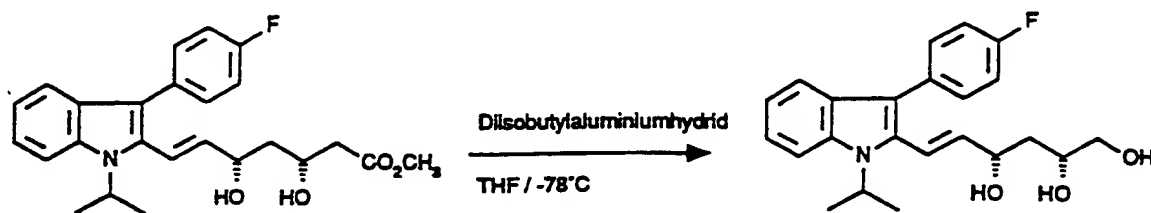
R²⁶ für C₁–C₆-Alkyl steht,

in inerten Lösemitteln, unter Schutzgasatmosphäre, gegebenenfalls über die Stufe des Aldehyds, mit Reduktionsmitteln reduziert,

und im Fall, daß X für die $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe steht, die Ethengruppe ($\text{X} = -\text{CH}=\text{CH}-$) oder die Ethingruppe ($\text{X} = -\text{C}\equiv\text{C}-$) sukzessive nach üblichen Methoden hydriert, und gegebenenfalls die Isomeren trennt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

5



10

15

Als Lösemittel für die Reduktion eignen sich im allgemeinen organische Lösemittel. Bevorzugt sind Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Als Reduktionsmittel eignen sich Metallhydride, wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)dihydroaluminat. Bevorzugt ist Diisobutylaluminiumhydrid.

20

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 4 mol bis 10 mol, bevorzugt von 4 mol bis 5 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+100^\circ\text{C}$, bevorzugt von -78°C bis 0°C , besonders bevorzugt bei -78°C , jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels.

25

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Cyclisierung der Aldehyde zu den entsprechenden Pyranen erfolgt im allgemeinen bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen in inerten organischen Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Molsieb.

Als Lösemittel eignen sich hierbei Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Erdölfraktionen, oder Tetralin oder Diglyme oder Triglyme. Bevorzugt werden Benzol, Toluol oder Xylol eingesetzt. Ebenso ist es möglich Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt verwendet man Kohlenwasserstoffe, insbesondere Toluol, in Anwesenheit von Molsieb.

30

Die Cyclisierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 40°C bis $+200^\circ\text{C}$, bevorzugt von -25°C bis $+50^\circ\text{C}$ durchgeführt.

35

Die Hydrierung erfolgt nach üblichen Methoden mit Wasserstoff in Anwesenheit von Edelmetallkatalysatoren, wie beispielsweise Pd/C, Pt/C oder Raney-Nickel in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol, in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+100^\circ\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+50^\circ\text{C}$, bei Normaldruck oder Überdruck.

Gegebenenfalls erfolgt die Reduktion der Dreifach- bzw. Doppelbindung auch bei der oben aufgeführten Reduktion der Estergruppe.

40

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

Im Fall der enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden entweder die entsprechenden enantiomerenreinen Ester der allgemeinen Formel (II) eingesetzt, die nach publizierten Verfahren durch Umsetzung der racemischen Produkten mit enantiomerenreinen Aminen zu den entsprechenden diastereomeren Amidgemischen, anschließender Trennung durch Chromatographie oder Kristallisation in die einzelnen Diastereomere und abschließender Hydrolyse erhalten werden [vgl. DOS 40 40 026] oder indem man die racemischen Endprodukte nach üblichen chromatographischen Methoden trennt.

45

Die erfindungsgemäßen substituierten Hetero- und Carbocyclischen Triole sowie deren isomere Formen besitzen wertvolle, im Vergleich zum Stand der Technik überlegene, pharmakologische Eigenschaften, insbesondere sind sie hochwirksame Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A (HGM-CoA) Reduktase und infolge dessen Inhibitoren der Cholesterolsynthese. Sie können deshalb zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken außerdem eine Senkung des Cholesteringehaltes im Blut.

55

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Stoffe wurden in folgendem Test bestimmt:

Biologischer Test für HMGCoA-Reduktaseinhibitoren

Cholesterin wird im Säugetierorganismus aus Acetateinheiten aufgebaut. Um die hepatische Cholesterinsynthese in vivo zu messen, wurde den Tieren radioaktiv markiertes ^{14}C -Acetat appliziert und später der Gehalt an ^{14}C -Cholesterin in der Leber bestimmt.

60

Die zu untersuchenden Substanzen wurden auf eine Hemmung der hepatischen Cholesterinsynthese in vivo an möglichen Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht zwischen 140 und 160 g geprüft. Die Ratten wurden zu diesem Zweck 18 Stunden vor der oralen Applikation der Substanzen gewogen, in Gruppen zu 6 Tieren (Kontrollgruppe ohne Substanzbelastung 8 Tiere) eingeteilt und nüchterngesetzt. Die zu untersuchenden Substanzen wurden direkt vor der Applikation in wäßriger 0,75%iger Traganth suspension mit einem Ultra-Turrax suspendiert. Die Applikation der Traganth suspension (Kontrolltiere) bzw. der in Traganth suspendierten Sub-

65

stanzen erfolgte mittels einer Schlundsonde. 2 Stunden der oralen Substanzgabe wurde den Tieren ^{14}C -Acetat ($12,5 \mu\text{Ci}/\text{Tier}$) intraperitoneal injiziert.

Weitere 2 Stunden später (4 Stunden nach Substanzapplikation) wurden die Tiere durch Halsschnitt getötet und entblutet. Anschließend wurde der Bauchraum geöffnet und eine Leberprobe von ca. 700 mg zur Bestimmung des aus ^{14}C -Cholesterins entnommen. Die Extraktion des Cholesterins erfolgte modifiziert nach Duncan et al. (J. Chromatogr. 162 (1979) 281–292). Die Leberprobe wurde in einem Glaspotter in Isopropanol homogenisiert. Nach Schütteln und anschließender Zentrifugation wurde der Überstand mit alkoholischer KOH versetzt und die Cholesterinester verseift. Nach der Verseifung wurde das Gesamtcholesterin mit Heptan ausgeschüttelt und der Überstand eingedampft. Der Rückstand wurde in Isopropanol aufgenommen, in Szintillationsröhrchen überführt und mit LSC-Cocktail aufgefüllt. Das aus ^{14}C -Acetat in der Leber synthetisierte ^{14}C -Cholesterin wurde im Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen. Der hepatische ^{14}C -Cholesteringehalt, der nur mit Traganth behandelten Tiere diente als Kontrolle. Die inhibitorische Aktivität der Substanzen wird in % des synthetisierten hepatischen ^{14}C -Cholesteringehaltes der Traganth-Kontrolltiere (= 100%) angegeben.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten, oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den Wirkstoffen der Formel (I) können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ bis etwa $100 \mu\text{g}/\text{kg}$, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ bis $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des behandelten Objekts, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

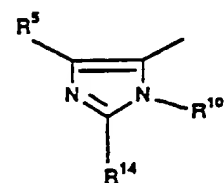
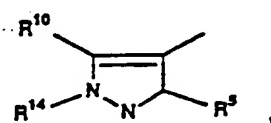
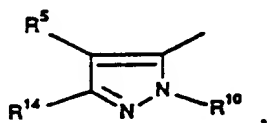
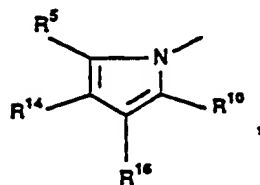
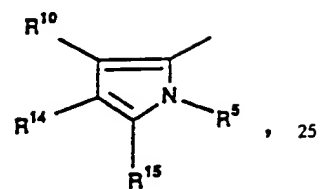
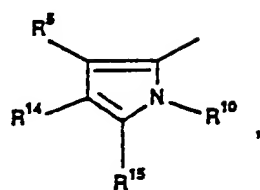
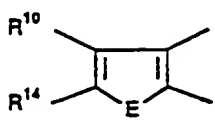
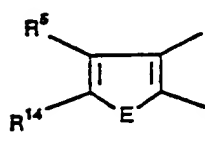
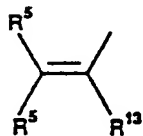
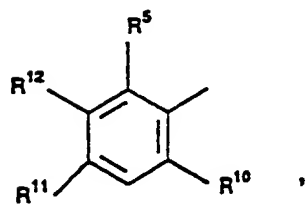
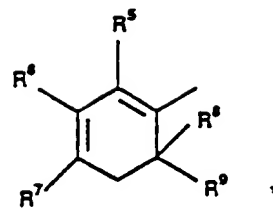
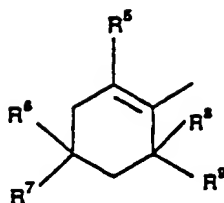
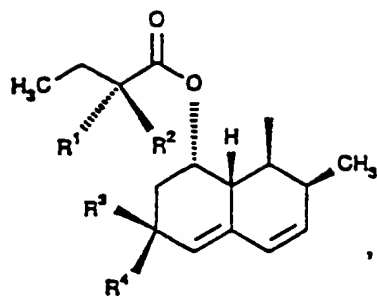
Patentansprüche

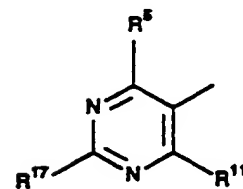
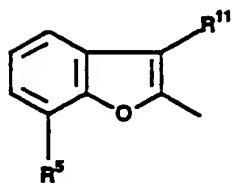
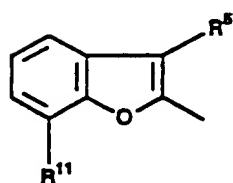
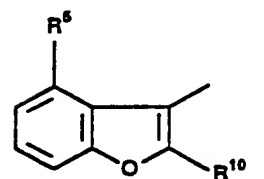
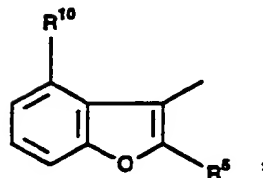
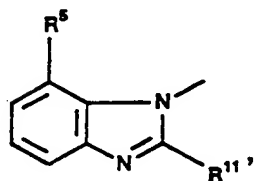
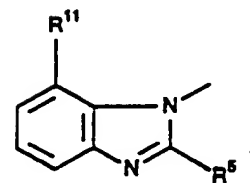
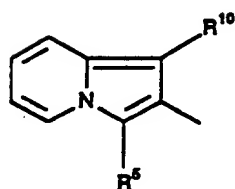
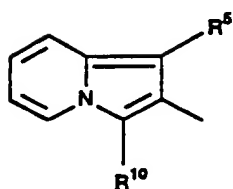
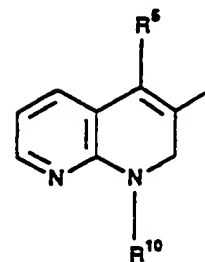
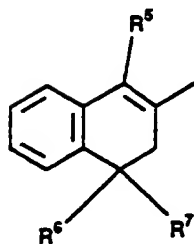
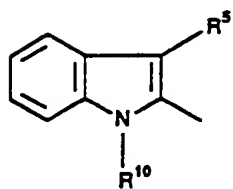
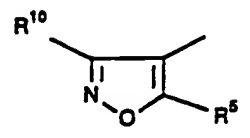
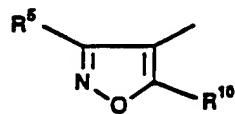
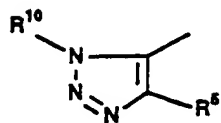
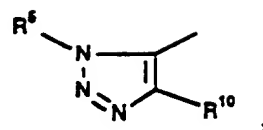
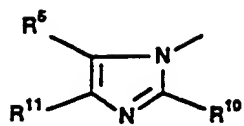
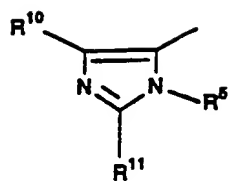
1. Substituierte Triole der allgemeinen Formel

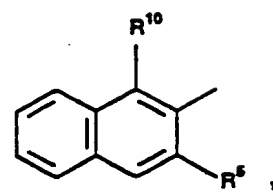
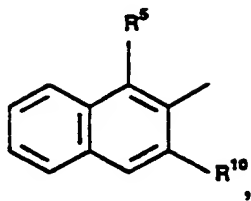
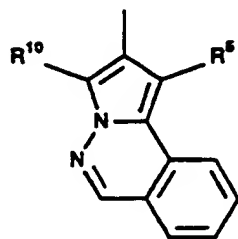
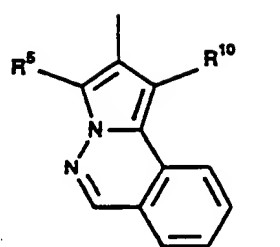
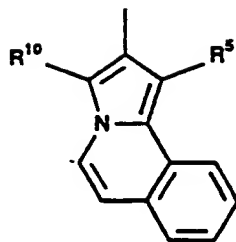
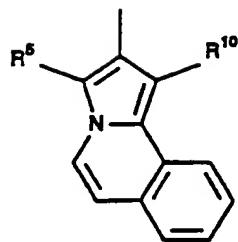
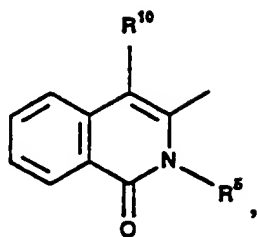
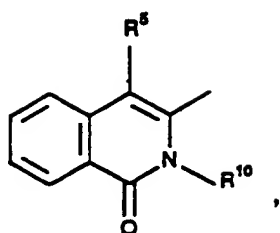
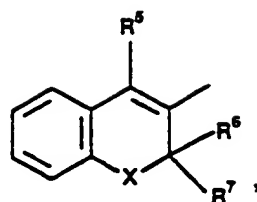
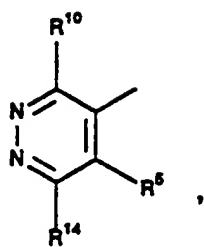
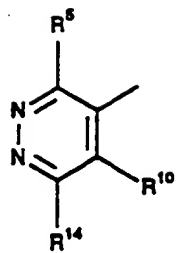
D—R (I)

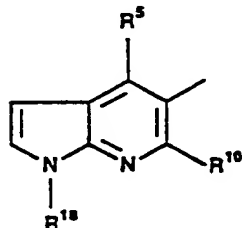
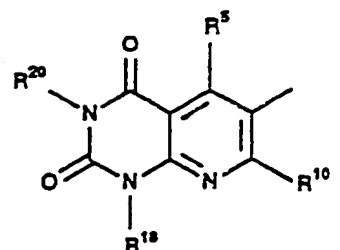
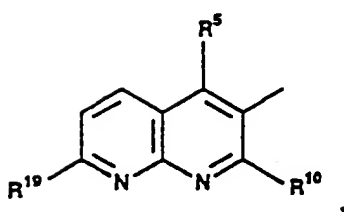
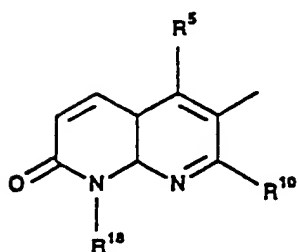
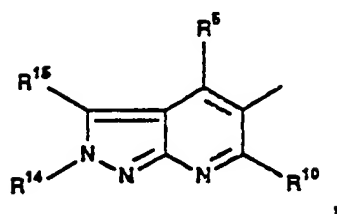
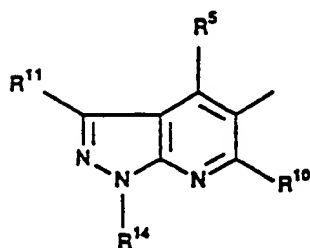
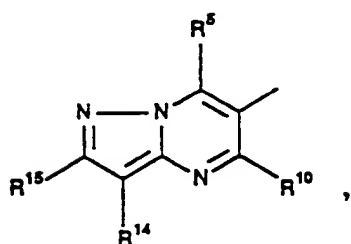
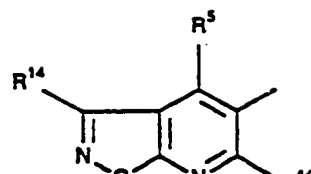
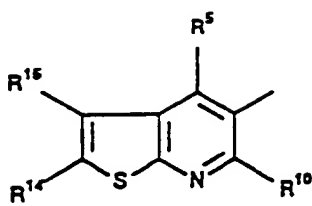
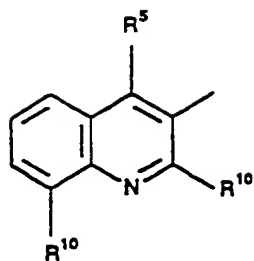
in welcher

D für einen hetero- oder carbocyclischen Rest der Formel

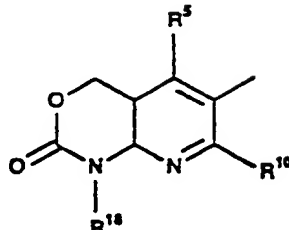








oder



worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten oder R^4 Hydroxy bedeutet,

R^5 Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

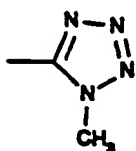
R^6 , R^7 , R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder jeweils R^6 und R^7 und/oder R^8 und R^9 jeweils gemeinsam einen gesättigten oder partiell ungesättigten Carbocyclus mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden

R^{10} Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{11} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist oder Wasserstoff bedeutet,

R^{12} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Benzyloxy substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



bedeutet,

R^{14} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

Phenyl oder Benzyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^{16} die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} hat und mit diesen gleich oder verschieden ist, oder Pyridyl oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{NH}-\text{L}$ bedeutet,

worin

L Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R^{17} ebenfalls die oben angegebene Bedeutungen von R^{14} und R^{15} hat und mit diesen gleich oder verschieden ist, oder einen Rest der Formel $-\text{NMM}'$ bedeutet,

worin

M und M' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, Alkynyl oder Alkyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres gegebenenfalls durch Cyano oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Benzoyl oder die Gruppe $-\text{NMM}'$ bedeutet,

worin

M und M' die oben angegebene Bedeutung haben,

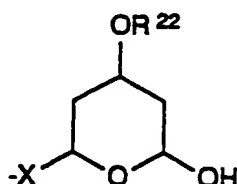
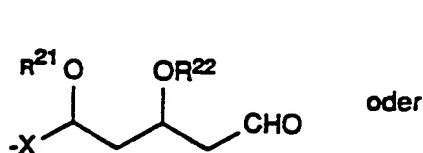
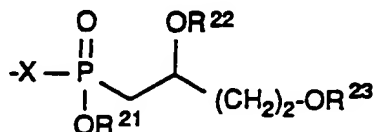
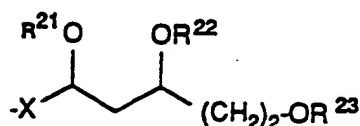
R^{20} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder eine Gruppe der Formel $-\text{N}-\text{R}^{10'}$ bedeutet,

Z ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder die $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet

und

R für einen Rest der Formel



steht,

worin

X die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ bedeutet,

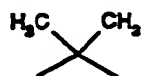
R^{21} , R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und eine Hydroxyschutzgruppe, Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{R}^{24}$ oder $-\text{CO}_2-\text{R}^{25}$ bedeuten,

worin

R^{24} und R^{25} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

oder

R^{21} und R^{22} gemeinsam einen Rest der Formel

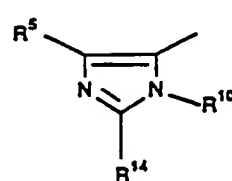
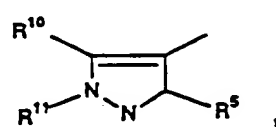
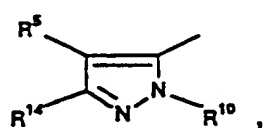
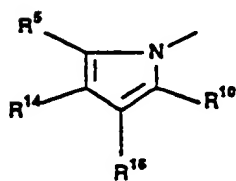
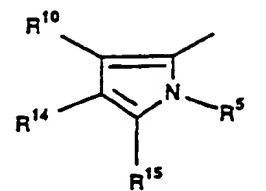
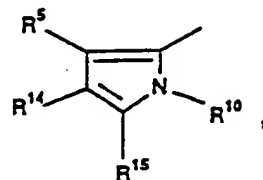
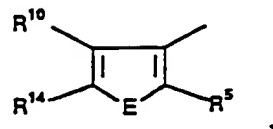
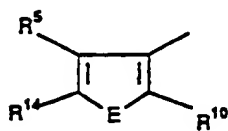
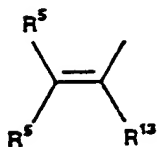
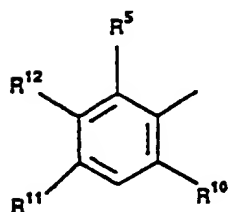
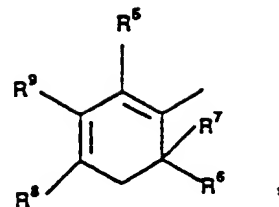
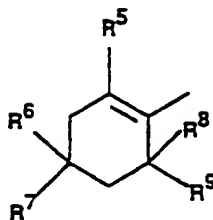
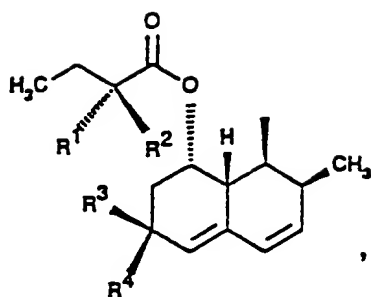


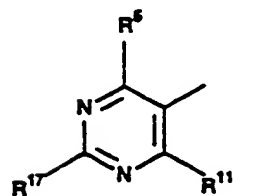
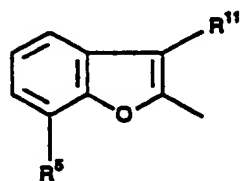
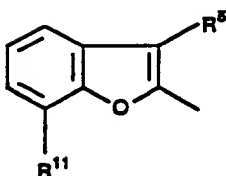
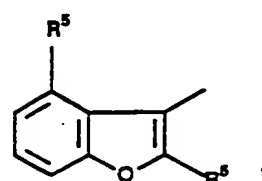
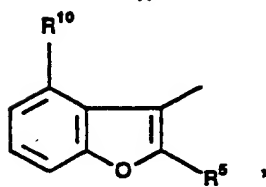
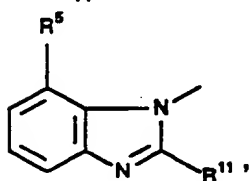
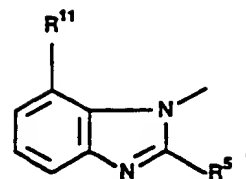
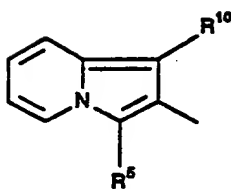
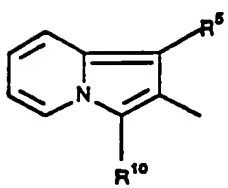
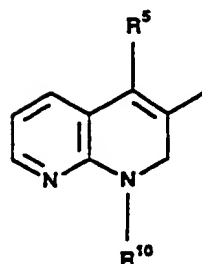
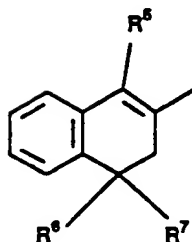
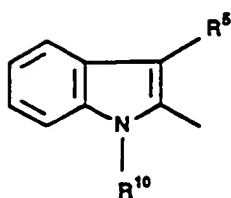
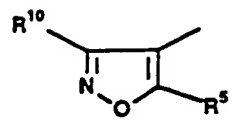
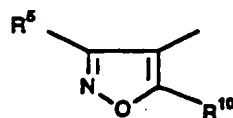
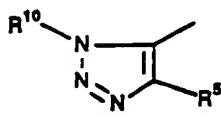
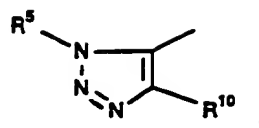
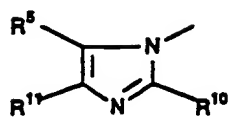
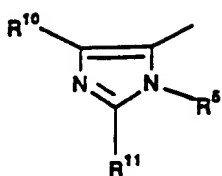
bilden,

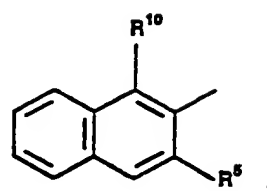
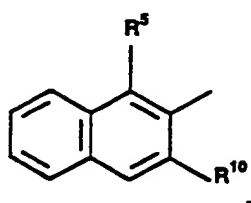
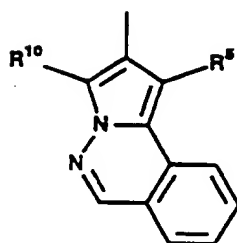
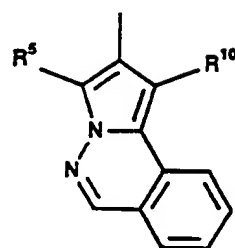
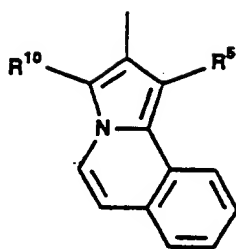
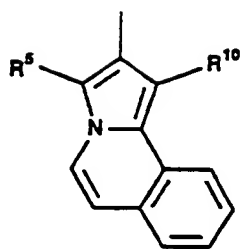
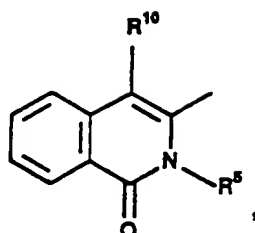
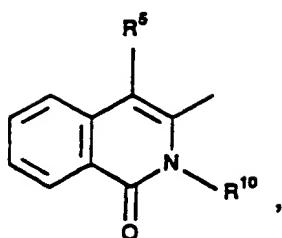
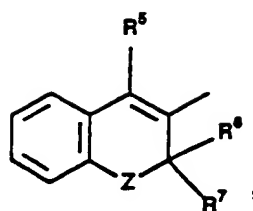
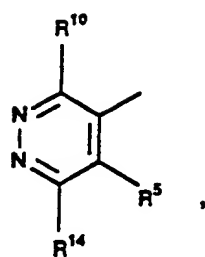
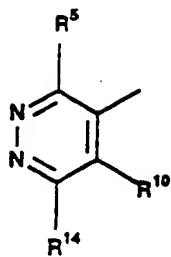
und deren Salze.

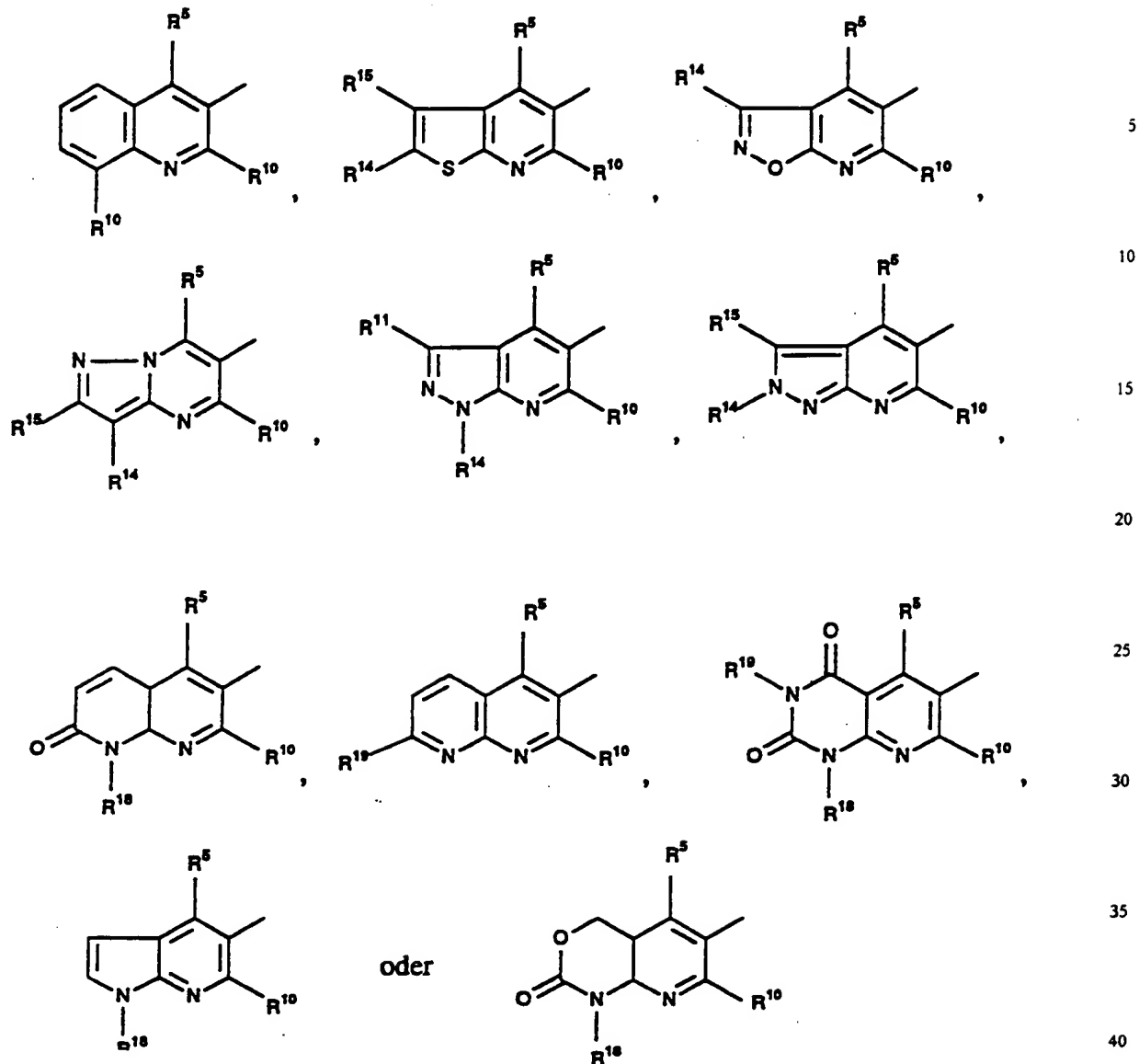
2. Substituierte Triole nach Anspruch 1 wobei

D für einen hetero- oder carbocyclischen Rest der Formel

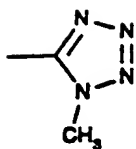








steht,
 worin
 R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder R⁴ Hydroxy bedeutet,
 R⁵ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten,
 oder jeweils R⁶ und R⁷ und/oder R⁸ und R⁹ gemeinsam einen Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und/oder R⁸ und R⁹ gemeinsam eine Cyclopentenyl- oder Cyclohexenylring bilden,
 R¹⁰ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist oder Wasserstoff bedeutet,
 R¹² Wasserstoff der geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Benzoyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Methyl substituiert sein kann,
 R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



bedeutet,

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

Phenyl oder Benzyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^{16} die oben angegebene Bedeutung von R^{14} und R^{15} hat und mit diesen gleich oder verschieden ist, oder Pyridyl oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{NH}-\text{L}$ bedeutet,

worin

L Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert ist,

R^{17} ebenfalls die oben angegebenen Bedeutungen von R^{14} und R^{15} hat und mit diesen gleich oder verschieden ist oder einen Rest der Formel $-\text{NMM}'$ bedeutet,

worin

M und M' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, Alkynyl oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres durch Cyano oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzoyl oder die Gruppe $-\text{NMM}'$ bedeutet,

worin

M und M' die oben angegebene Bedeutung haben,

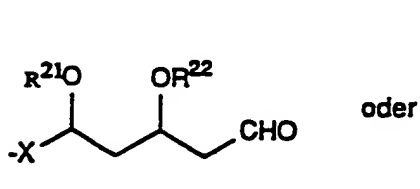
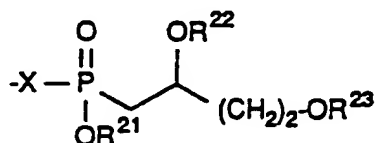
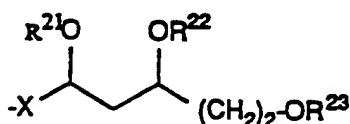
R^{20} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder eine Gruppe der Formel $-\text{NR}^{10'}$ bedeutet,

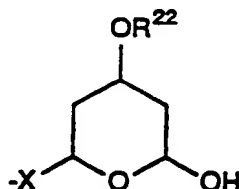
X ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder die $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet

und

R für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

X die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ bedeutet,

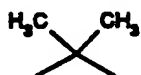
R^{21} , R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und eine Hydroxyschutzgruppe, Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{R}^{24}$ oder $-\text{CO}_2-\text{R}^{25}$ bedeuten,

worin

R^{24} und R^{25} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

oder

R^{21} und R^{22} gemeinsam einen Rest der Formel

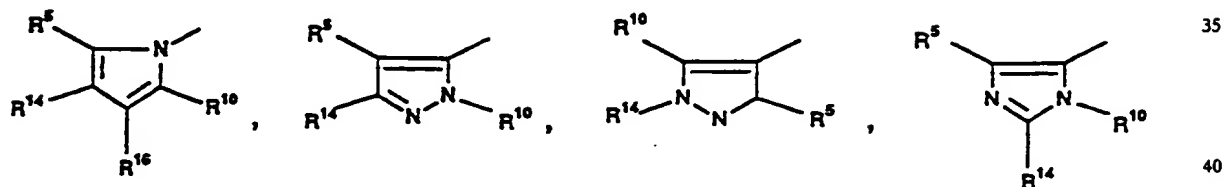
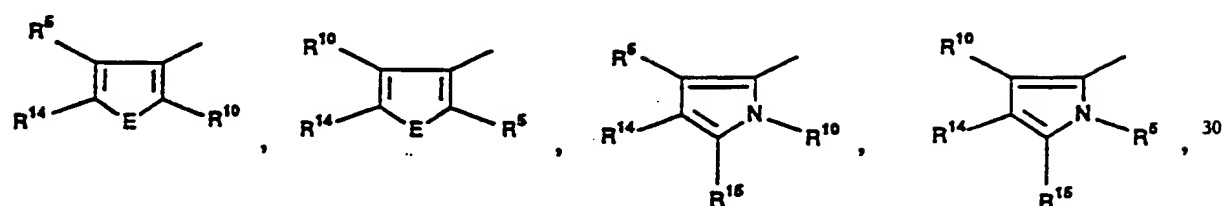
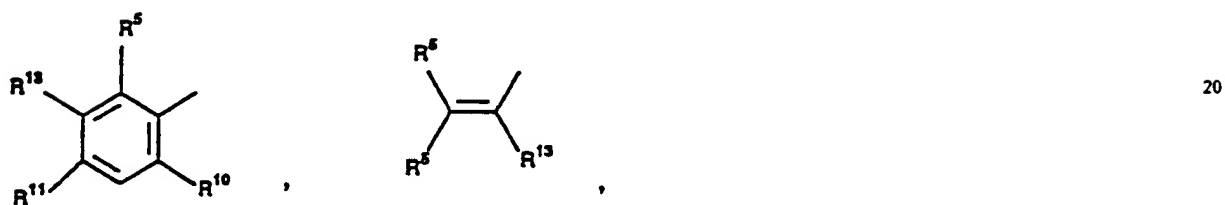
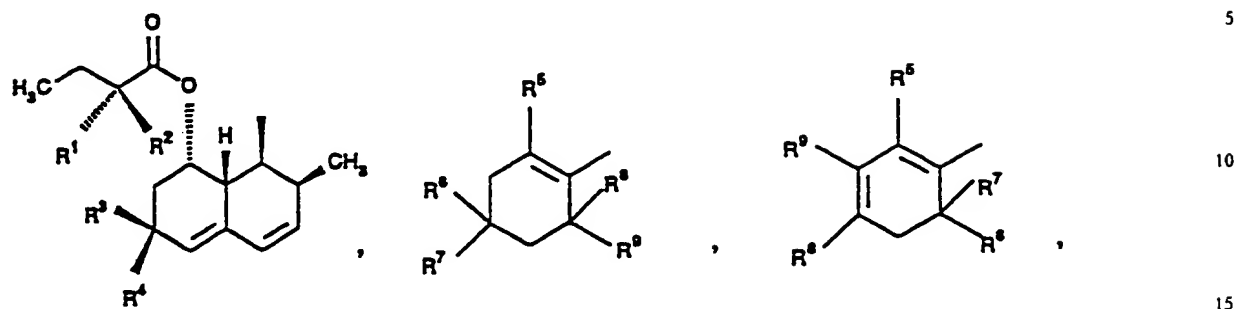


bilden,

und deren Salze.

3. Substituierte Triole nach Anspruch 1 wobei

D für einen hetero- oder carbocyclischen Rest der Formel



5

10

15

20

25

30

35

40

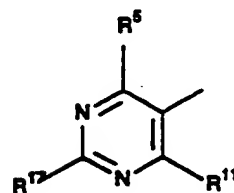
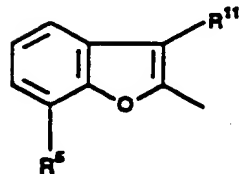
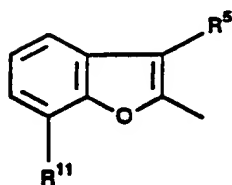
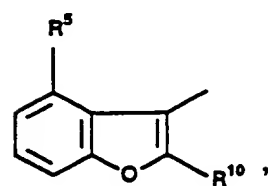
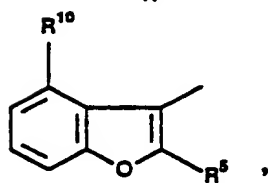
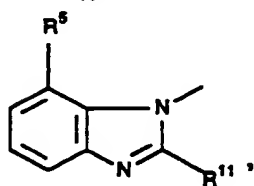
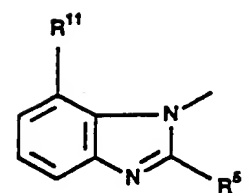
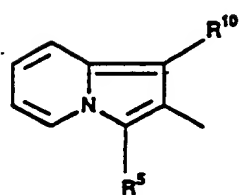
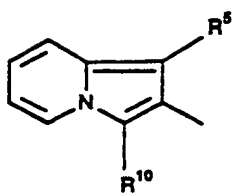
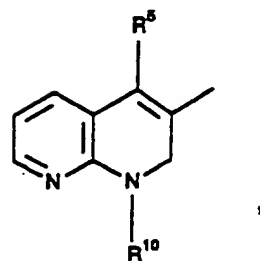
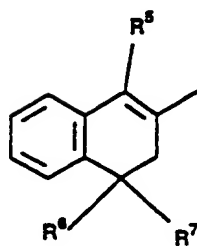
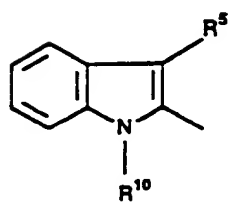
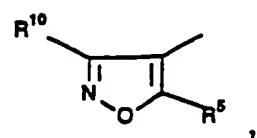
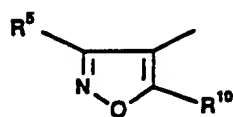
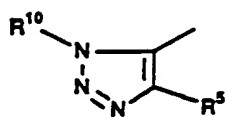
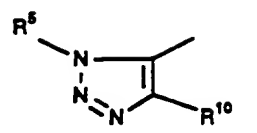
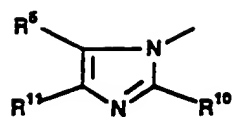
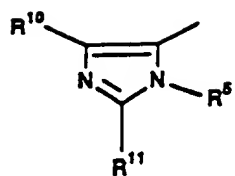
45

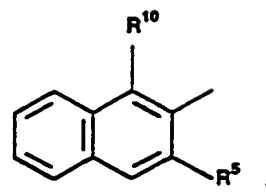
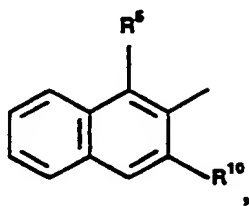
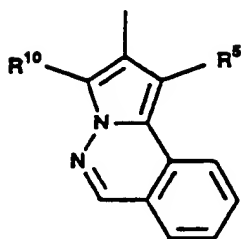
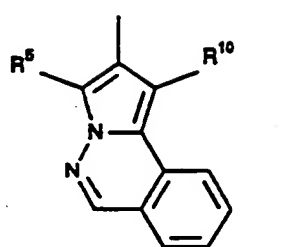
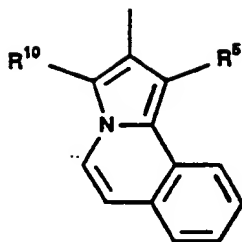
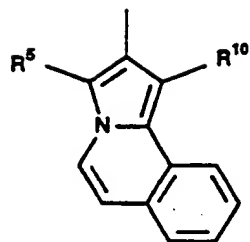
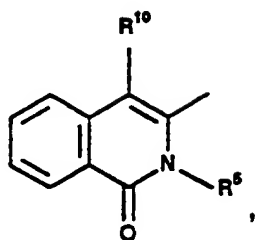
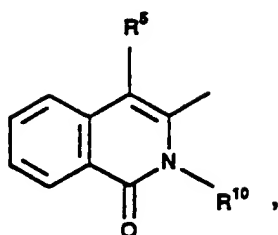
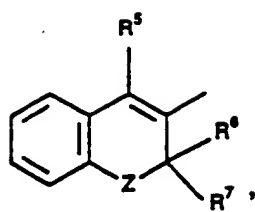
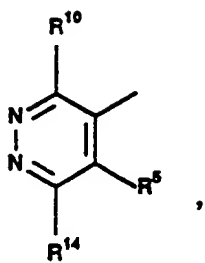
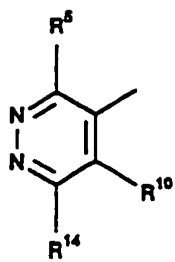
50

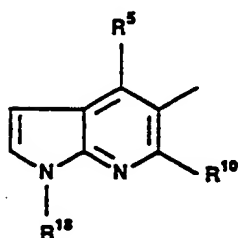
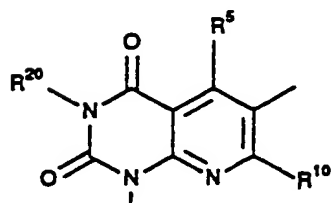
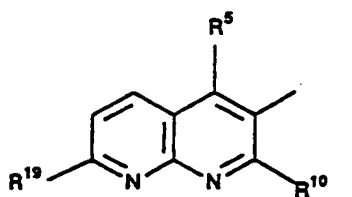
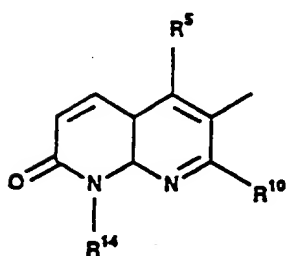
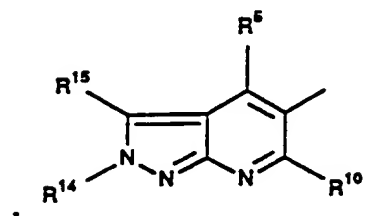
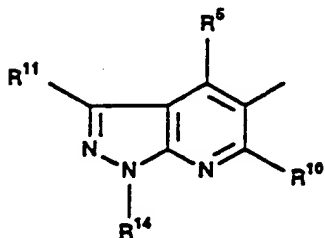
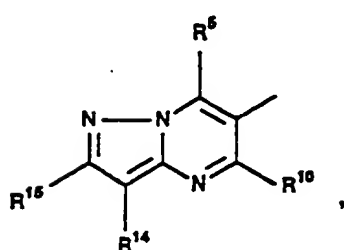
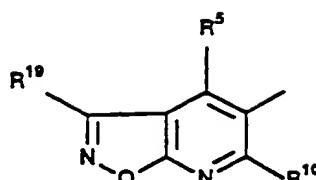
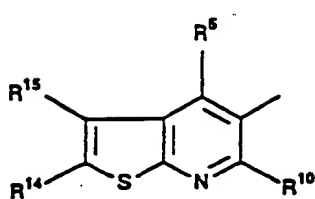
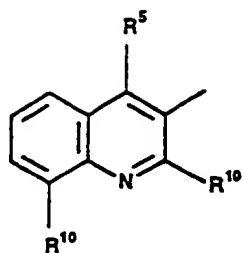
55

60

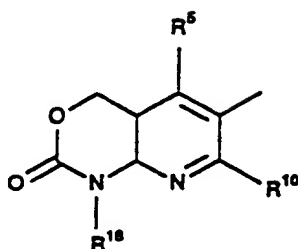
65



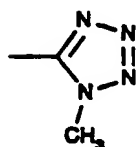




oder



worin

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oderR⁴ Hydroxy bedeutet,R⁵ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeuten, oderjeweils R⁶ und R⁷, R⁸ und R⁹ gemeinsam einen Cyclopropyl- oder Cyclopentylring bilden,R¹⁰ Cyclopropyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist oder Wasserstoff bedeutet,R¹² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Benzoyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor substituiert sein kann,R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

bedeutet,

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

Phenyl oder Benzyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor, Trifluormethyl oder geradkettiges oder

verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind
 R^{16} die oben angegebenen Bedeutungen von R^{14} und R^{15} hat und mit diesen gleich oder verschieden ist oder
 Pyridyl oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{NH}-\text{L}$ bedeutet,

worin

L Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,
 R^{17} ebenfalls die oben angegebenen Bedeutungen von R^{14} und R^{15} hat und mit diesen gleich oder verschieden ist, oder einen Rest der Formel $-\text{NMM}'$ bedeutet,

worin

M und M' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Benzyl bedeuten,

R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, Alkynyl oder Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres gegebenenfalls durch Cyano oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor oder Methyl substituiert ist,

R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzoyl oder die Gruppe $-\text{NMM}'$ bedeutet

worin

M und M' die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{20} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

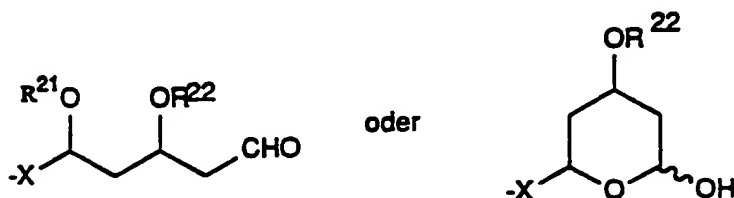
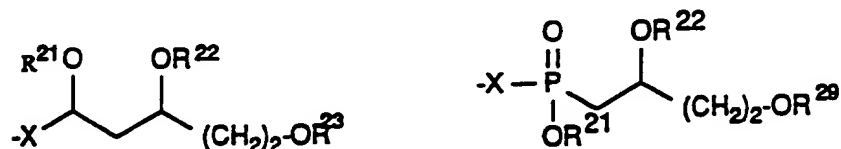
E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder eine Gruppe der Formel $-\text{NR}^{10'}$ bedeutet,

worin

X ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder die $-\text{CH}_2$ -Gruppe bedeutet

und

R für einen Rest der Formel



steht,

worin

X die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet,

R^{21} , R^{22} und R^{23} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{R}^{24}$ bedeuten,

worin

R^{24} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und deren Salze.

4. Substituierte Triole nach Anspruch 1 zur therapeutischen Anwendung.

5. Verfahren zur Herstellung von substituierten Triolen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

D-T (II)

in welcher

D die oben angegebene Bedeutung hat

und

T für einen Rest der Formel



steht,

worin

A, B, R²¹ und R²² die oben angegebene Bedeutung haben

und

R²⁶ für C₁–C₆-Alkyl steht

in inerten Lösemitteln, unter Schutzgasatmosphäre, gegebenenfalls über die Stufe des Aldehyds, mit Reduktionsmitteln reduziert,

und im Fall, daß X gemeinsam für die –CH₂–CH₂-Gruppe stehen, die Ethengruppe (X = –CH=CH–) oder die Ethingruppe (X = –C≡C–) sukzessive nach üblichen Methoden hydriert, und gegebenenfalls die Isomeren trennt.

Arzneimittel enthaltend mindestens ein substituiertes Triol nach Anspruch 1.

Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie.

Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die substituierten Triole gegebenenfalls mit Hilfe üblicher Hilfs- und Trägerstoffe in eine geeignete Applikationsform überführt.

Verwendung von substituierten Triolen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

0. Verwendung nach Anspruch 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie.